Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. H.G. Mertens

ZUR CYTOSTATISCHEN THERAPIE CEREBRALER METASTASEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Franz Lipp jun.

aus Oberstdorf/Allgäu

Würzburg, 4. Dezember 1980

1981

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. H.G. Mertens

ZUR CYTOSTATISCHEN THERAPIE CEREBRALER METASTASEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Franz Lipp jun.

aus Oberstdorf/Allgäu

Würzburg, 4. Dezember 1980

Referent:	Priv.-Doz. Dr. D. Dommasch
Korreferent:	Prof. Dr. H.G. Mertens
Dekan:	Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 02. 1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meiner Familie gewidmet

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhalt

1. Einleitung S. 1

2. Methodik und Patientengut S. 2

2.1. Kriterien für die Aufnahme in die Studie S. 2

2.2. Therapieformen S. 2

2.3. Auswertung S. 4

3. Ergebnisse S. 5

3.1. Übersicht der Patienten S. 5

3.2. Primärtumoren S. 6

3.3. Ergebnisse unterschiedlicher Therapieformen S. 7

3.3.1. Rein symptomatische Behandlung S. 7

3.3.2. Monochemotherapie S. 12

3.3.3. Behandlung nach CMP-Schema S. 14

4. Diskussion S. 18

4.1. Klinische Daten S. 18

4.2. Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Therapieformen S. 26

4.3. Probleme der cytostatischen Therapie S. 31

4.4. Indikationen für die verschiedenen Therapieformen S. 39

5. Zusammenfassung S. 43

6. Anhang S. 45

7. Literatur S. 49

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0024

1. Einleitung

Die Häufigkeit intracerebraler Metastasen schwankt in neurochirurgischen Statistiken zwischen 3% und 13% an Hirntumoren erkrankter und operierter Patienten. In pathologisch-anatomischen Statistiken wird der Anteil der intracerebralen Metastasen bei Hirntumoren mit bis zu 37% angegeben (Bushe 1972, Posner und Chernik 1978), hiervon bleiben ca. 25% asymptomatisch (Hildebrand 1978). Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung bei unbehandelten Patienten beträgt 1 Monat (Posner 1975).
Die Behandlung der Hirnmetastasen ist noch problematisch. Trotz intensiver Bemühungen sind die therapeutischen Erfolge der Operation und der Bestrahlung unbefriedigend geblieben.
Cytostatika wurden bisher kaum in ihrer Wirkung auf cerebrale Metastasen geprüft und nur vereinzelt zur Therapie eingesetzt (Heiss et al., Hildebrand et al. 1973, Paillas und Constans 1974). Selbst nach unterschiedlichster Patientenauswahl für die einzelnen Therapieformen hat sich bisher eine eindeutige Überlegenheit einer Therapieform nicht belegen lassen (Markesbery et al. 1978). In dieser Arbeit soll die Wirksamkeit der cytostatischen Therapie cerebraler Metastasen im Vergleich zu den beiden genannten gängigen Therapieformen untersucht werden.

2. Methodik und Patientengut

2.1. Kriterien für die Aufnahme in die Studie

Seit 1974 werden an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg Patienten mit cerebralen Metastasen nur polychemotherapeutisch nach dem CMP-Schema behandelt. Die nach diesem Schema behandelten Patienten erfüllen die Kriterien 1 bis 3 und eines der Kriterien 4 bis 6:

1. Klinisch nachgewiesene Metastase(n)
2. Klinisch nachgewiesener Primärtumor
3. Ausreichender Allgemeinzustand
4. Inoperabler Primärtumor und/oder
5. Inoperable Metastase(n) und/oder
6. Multiple Metastasen

Gegenüber den üblicherweise strahlentherapeutisch behandelten oder operierten Patienten handelt es sich somit um eine negative, gegenüber den nur symptomatisch behandelten Patienten um eine positive Auswahl. Zur diagnostischen Abklärung von möglichen Hirnmetastasen wurden Szintigramm, Arteriographie, EEG und neuerdings die axiale Computertomographie herangezogen.

2.2. Therapieformen

Insgesamt wurden bis Dezember 1976 zehn Patienten mit cerebralen Metastasen, die multiple neurologische Symptome verursachten, mit einer Polychemotherapie behandelt, davon neun nach dem CMP-Schema (Cyclophosphamid (Endoxan^{R}), Methotrexat$^{(R)}$, Prednison (Decortin^{R}), eine Patientin auch im Wechsel mit Vincristin$^{(R)}$ und 5-Fluorouracil (Fluorouracil^{R}), eine weitere Patientin erhielt die Dreierkombination Cyclophosphamid (Endoxan^{R}), 5-Fluorouracil (Fluorouracil^{R}) und Adriamycin (Adri-

blastin^{R}). Von fünf Patienten mit Mammakarzinom erhielten drei zusätzlich Hormontherapie mit Drostanolon (Masterid^{R}), bzw. Tamoxifen (Nolvadex^{R}).

Die Behandlung bestand in einem sogenannten Schweizer Schema (Brunner et al. 1973), das durch eine initiale, stationär durchgeführte Stoßtherapie modifiziert wurde. Es wurden 1g Endoxan und 0,4 mg/kg KG Methotrexat i. v. im Wechsel jeden 3. Tag bis maximal zum 16. Tag je nach Blutbilddepression injiziert. 3 Tage nach der letzten Injektion wurde mit einer oralen Dauertherapie von 2 mg/kg KG Endoxan täglich und 0,12 mg/kg KG Methotrexat an drei aufeinanderfolgenden Tagen der Woche begonnen. Vom 1. Tag an bekamen die Patienten 100 mg Prednison, das alle 14 Tage um 30% bis zu einer Erhaltungsdosis von 10 - 15 mg täglich reduziert wurde.

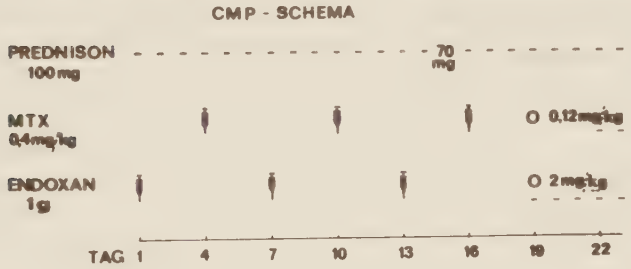


Abb. 1 Modifizierte CMP-Therapie

2.3. Auswertung

Um einen Vergleich mit diesen polychemotherapeutisch behandelten Patienten anstellen zu können, wurden retrospektiv alle anderen Patienten mit Hirnmetastasen, die in der Zeit zwischen Mai 1973 und Dezember 1976 an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg behandelt wurden, herangezogen. Zu diesem Zweck wurden deren Krankengeschichten retrospektiv mittels einer Checkliste ausgewertet (s. Anhang).
Die Hausärzte aller Patienten wurden mit Hilfe von Fragebögen bezüglich ambulanter Weiterbehandlung, Gesundheitszustand, Todeszeitpunkt u. a. befragt (s. Anhang). War der Todeszeitpunkt eines Patienten dem Hausarzt nicht bekannt, so wurde er bei den Einwohnermeldeämtern der Heimatorte erfragt.

Die Patienten sind nach Art der Behandlung aufgeteilt in folgende Gruppen:

1. Rein symptomatisch
2. Monochemotherapie
3. Behandlung nach CMP-Schema

3. Ergebnisse

3.1. Übersicht der Patienten

In der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg wurden in den 3,5 Jahren von Mai 1973 bis Dezember 1976 33 Patienten mit der klinischen Diagnose Hirnmetastasen rein symptomatisch, 9 mit einer cytostatischen Therapie nach CMP-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat und Prednison), eine Patientin mit der Kombination Endoxan^{R}, Fluorouracil^{R}, Adriblastin^{R} und 5 Patienten mit einer Monochemotherapie behandelt.
Bei allen Patienten trat eine bis zu einem gewissen Grad als Nachweis der Effektivität der Therapie erwünschte Knochenmarksdepression auf.
Von den 48 Patienten waren 25 Frauen, deren Durchschnittsalter 54,0 Jahre betrug. Das Durchschnittsalter der 23 Männer lag bei 58,0 Jahren. Der älteste Patient mit cerebralen Metastasen war 79 Jahre alt (♀, Mammakarzinom), das Alter des jüngsten Patienten betrug 19 Jahre (♂, Chorionkarzinom).

3.2. Primärtumoren

Die Primärtumoren der 48 behandelten Patienten mit cerebralen Metastasen setzen sich folgendermaßen zusammen:

Diagnose	Gesamtgruppe	sympt. Therapie	Monochemotherapie	Polychemotherapie
	N=48	N=33	N=5	N=10
Bronchial-Ca	17	14	1	2
Mamma-Ca	10	3	1	6
Uterus-Ca	5	4	-	1
Hypernephrom	3	2	1	-
Melanom	2	1	1	-
Epipharynx-Ca	1	1	-	-
Thyreoidea-Ca	1	1	-	-
Magen-Ca	1	1	-	-
Sigma-Ca	1	1	-	-
Chorion-Ca ♂	1	-	1	-
Fibrosarkom	1	-	-	1
Unbekannte Primär-Tu	5	5	-	-
Geschlecht ♂ : ♀	23:25	18:15	4:1	1:9
Alter (Jahre) Mittelwert	54,5	55,3	41,6	58,2
Range (Jahre)	19-79	31-70	19-52	45-79

N: Anzahl der Patienten

3.3. Ergebnisse unterschiedlicher Therapieformen

3.3.1. Rein symptomatische Behandlung

Die Gruppe der rein symptomatisch behandelten Patienten umfaßt nicht nur die wegen schlechten Allgemeinzustands von vornherein aussichtslosen Fälle, sondern auch jene, die eine weitere Therapie ablehnten oder bei denen aus anderen Gründen keine weitere Therapie eingeleitet wurde. Diese rein symptomatische Therapie beschränkte sich auf Schmerzmittel, Vitamine, Anabolika und vereinzelt Steroide. Es bleibt anzufügen, daß bei diesen Patienten meist multiple cerebrale Metastasen aufgetreten waren. Bei etwa einem Drittel waren weitere Fernmetastasen diagnostisch gesichert. In Wirklichkeit dürfte der Anteil der Patienten mit weiteren Fernmetastasen noch weit höher liegen.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der symptomatisch behandelten Patienten nach Sicherung der Diagnose und Beginn der Therapie betrug 2,1 Monate mit einem Medianwert von 1 Monat.

Drei Patientinnen fallen mit einer Überlebenszeit von 12, $6\frac{1}{2}$ und 7 Monaten in dieser Gruppe besonders auf. Bei der ersten sind weder ein Primärtumor noch weitere Metastasen bekannt geworden, so daß Zweifel an der Diagnose berechtigt sind, bei der zweiten spricht die klinische Symptomatik für eine Knochenmetastase der Schädelbasis, bei der dritten schließlich könnte aufgrund der neurologischen Symptomatik auch eine Meningiosis carcinomatosa vorgelegen haben.

SYMPTOMATISCH BEHANDELTE PATIENTEN

Pat. Alter	♂/♀	Diagnose	Art der Metastasierung	weitere Metastasen	Überlebenszeit
50 SK	♂	Bronchial-Ca	multipel (laut Sektion)	supraclav. Lymphom	1,5 Monate
52 WR	♂	Bronchial-Ca	li. hintere Schädelgrube	nicht bekannt	1,5 Monate
52 FL	♂	Bronchial-Ca	multipel	nicht bekannt	1 Monat
64 PA	♂	Bronchial-Ca	multipel	Nebennieren abd. u. thorak. LK	0,5 Monate
55 KO	♂	Bronchial-Ca	re. temporo-occipital	nicht bekannt	2 Monate
59 HE	♂	Bronchial-Ca	nicht bekannt	nicht bekannt	3 Monate
62 RA	♂	Bronchial-Ca	li. parieto-occipital	nicht bekannt	0,5 Monate
70 DS	♂	Bronchial-Ca	re. temporal	nicht bekannt	4 Monate
63 HJ	♂	Bronchial-Ca	multipel	nicht bekannt	1,5 Monate

Pat. Alter	♂/♀	Diagnose	Art der Metastasierung	weitere Metastasen	Überlebenszeit
50 GM	♀	Bronchial-Ca	re. Hypophysenbereich	Mediastinum	0,6 Monate
68 SF	♂	Bronchial-Ca	multipel (laut Sektion)	Niere, Leber Wirbelsäule	0,25 Monate
70 FJ	♂	Bronchial-Ca	re. parietal	nicht bekannt	1 Monat
67 DJ	♂	Bronchial-Ca	re. temporal	nicht bekannt	1 Monat
65 SG	♂	Bronchial-Ca	nicht bekannt	nicht bekannt	0,5 Monate
46 ES	♀	Mamma-Ca	multipel	Haut Lunge	1 Monat
43 DL	♀	Mamma-Ca	li. occipital	nicht bekannt	6,5 Monate
49 BI	♀	Mamma-Ca	li. temporal	nicht bekannt	7 Monate
69 SG	♂	Hypernephrom	re. fronto-temporal	nicht bekannt	0,3 Monate
46 BG	♀	Hypernephrom	nicht bekannt	Lunge	2 Monate

Pat. Alter	♂/♀	Diagnose	Art der Metastasierung	weitere Metastasen	Überlebenszeit
47 HK	♀	Uterus-Ca	re. fronto-parietal	BWS	1 Monat
36 FG	♀	Uterus-Ca	re. frontal	nicht bekannt	1,6 Monate
56 SM	♀	Uterus-Ca	re. temporal	nicht bekannt	0,5 Monate
59 BM	♀	Uterus-Ca	re. parieto-occipital	nicht bekannt	2 Monate
31 HG	♂	Melano-sarkom	li. temporo-parietal	nicht bekannt	1 Monat
41 KE	♀	Epipharynx-Ca	nicht bekannt	nicht bekannt	4,5 Monate
67 WE	♀	Thyreoidea-Ca	multipel	nicht bekannt	0,25 Monate
46 EH	♂	Magen-Ca	li. parietal	nicht bekannt	1 Monat
51 DE	♀	Sigma-Ca	multipel	nicht bekannt	4 Monate
45 CA	♂	unbekannter Primärtumor	multipel	nicht bekannt	0,5 Monate

Pat. Alter	♂/♀	Diagnose	Art der Metastasierung	weitere Metastasen	Überlebens-zeit
53 LP	♀	unbekannter Primärtumor	re. fronto-parietal	nicht bekannt	3,5 Monate
69 SM	♀	unbekannter Primärtumor	li. temporo-parietal	nicht bekannt	12 Monate
62 WL	♀	unbekannter Primärtumor	multipel (laut Sektion)	Herz, Lunge Leber, Niere	1 Monat
63 PA	♂	unbekannter Primärtumor	li. fronto-temporal	Lunge	0,5 Monate

3.3.2. Monochemotherapie

Vor Einführung der Polychemotherapie wurden vereinzelte Therapieversuche mit einer Monochemotherapie bei einigen jüngeren Patienten unternommen.
Bei nur einem Patienten, der zusätzlich noch bestrahlt wurde, stellte sich ein therapeutischer Erfolg ein.
Die Überlebenszeit dieser Patienten lag zwischen 0,3 und 3 Monaten und entspricht der der symptomatisch behandelten.

MONOCHEMOTHERAPIE

Pat. Alter	♂/♀	Diagnose	Art der Metastasierung	weitere Metastasen	Therapie	Überlebenszeit
52 HA	♂	Bronchial-Ca	multiple cerebrale Metastasierung	Hilusmetastasen	Endoxan R	2 Monate
51 MM	♀	Mamma-Ca bds.	links temporal	nicht bekannt	Trenimon Cortison	3 Monate
45 MA	♂	Hypernephrom	rechts parietal	Lungenmetastasen	Endoxan R Cortison Bestrahlung (4000 R HD)	6 Monate
19 PW	♂	Chorion-Ca	links temporoparietal	Lungenmetastasen	Actinomycin-D Cortison	0,3 Monate
41 HH	♂	Melanom	ges. Hirnoberfläche (laut Sektion)	axilläre LK-, Nierenmetastasen	DTIC BCG-Impfung	2,5 Monate

3.3.3. Behandlung nach CMP-Schema

Ab Jahresende 1974 wurden konsekutiv die Patienten, die den obigen Kriterien genügten, nach dem CMP-Schema behandelt.

Die Primärtumoren der zehn polychemotherapeutisch behandelten Patienten waren: 6 Mammakarzinome, 2 Lungenkarzinome, 1 Corpus-uteri-karzinom und 1 Fibrosarkom. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 55,9 Jahre. Das weibliche Geschlecht und das Mammakarzinom sind im Vergleich zum Gesamtkollektiv deutlich überrepräsentiert (♀:♂ = 9:1). Neben einer zufälligen Häufung dürfte der in der Regel schlechtere Allgemeinzustand bei Patienten mit Bronchialkarzinom hierbei von Bedeutung sein. Weitere Körpermetastasen waren bei 8 Patienten nicht bekannt oder nachweisbar. Eine Patientin zeigte multiple Knochenmetastasen, bei einer weiteren Patientin bestand zunächst der Verdacht auf eine Perikarditis carcinomatosa, später wurden eine Lungen- und Knochenmetastase nachgewiesen.

Bei der mit der Dreierkombination Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil und Adriamycin behandelten 79-jährigen Patientin war allein schon aufgrund des Alters kaum mit einer Besserung des Zustandes zu rechnen. Zwei Patientinnen zeigten zunächst eine Stabilisierung des progredienten Krankheitsverlaufes, bei einer weiteren Patientin trat eine Besserung der neurologischen Symptomatik erst nach Ablauf von 6 Wochen ein.

In drei Fällen hielt die Besserung nur einen Monat an, was im wesentlichen als Cortisoneffekt zu bewerten sein dürfte. Fünf bettlägerige Patienten mit Beinparesen erlangten ihre Gehfähigkeit wieder. Bei drei Patienten konnte der Nachweis einer eindeutigen szintigraphischen Besserung über mehrere Monate erbracht werden. Im Fall 4 (L.H., 45) war die Szintigrammanreicherung nach elf Monaten nicht mehr nachweisbar.

Acht Patienten zeigten während der Behandlung eine gute

Besserung der Bewußtseinslage bzw. des psychoorganischen Syndroms. Dieser Effekt ist in der Anfangsphase sicher der Cortisonwirkung zuzuschreiben, doch kann aufgrund der länger anhaltenden Bewußtseinsklarheit der Patienten vermutet werden, daß die Cytostatika ebenfalls dazu beitragen.

Besonders hervorzuheben ist, daß die Patienten durch die Behandlung in ihrer normalen Lebensführung kaum beeinträchtigt waren und bis auf den Fall 8 (W.S., 58) wieder weitgehend oder ganz selbständig wurden. Die Qualität des Überlebens kann daher als gut bezeichnet werden.

Neben der bewußt in Kauf genommenen Knochenmarksdepression wechselnden Ausmaßes sind als schwere Komplikationen, die zu einem vorübergehenden Abbruch der cytostatischen Therapie gezwungen haben, zu nennen: Haemorrhagische Cystitis und Stomatitis je 2 mal, Nausea und Inappetenz je 3 mal, Infektionen 4 mal, corticoidbedingter Diabetes 1 mal. Regelmäßig zeigten die Patienten einen starken Haarausfall, der meist zum Tragen einer Perücke zwang.

Alle Nebenwirkungen konnten therapeutisch gut beherrscht werden, letale Komplikationen traten nicht auf. Die durchschnittliche Überlebenszeit ist 7,5 Monate. Der Medianwert der Überlebenszeit beträgt 5,5 Monate. An zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen war wegen akuten Hirndrucks bei einer Patientin (Fall 3, B.J., 47) anfangs eine ventrikulo-aurikuläre Shuntoperation notwendig, bei einer weiteren Patientin (Fall 1, L.J., 48) im späteren Verlauf eine Hypophysektomie wegen starker Knochenschmerzen. Letztere Patientin (Fall 1, L.J., 48) nimmt auch insofern eine Sonderstellung ein, als sich die Metastase nicht im eigentlichen Hirnparenchym, sondern im N. opticus befand. Der günstige Verlauf bei der Patientin ist sicherlich auch diesem Umstand zu verdanken. Die bei einer Patientin (Fall 6, D.H., 66) gleichzeitig durchgeführte Telekobaltbestrahlung mit 4000 RHD brachte keinen erkennbaren zusätzlichen Nutzen.

POLYCHEMOTHERAPIE

Pat. Alter	♂/♀	Diagnose	Art der Metastasierung	weitere Metastasen	neurologische Zeichen
48 LJ	♀	Mamma-Ca	li. Nervus opticus	multiple Knochen-metastasen	völlige Erblindung li. starke Kopfschmerzen Parästhesien in der li. Gesichtshälfte Gehunfähigkeit
59 WL	♀	Mamma-Ca	li. parieto-occipital	nicht bekannt	Hemiparese re. motor. Aphasie Status epilepticus wechselnde Bewußtseinslage
47 BJ	♀	Mamma-Ca	Kleinhirn-metastase	LWS-Metastasen	Nausea,Erbrechen Kopfschmerzen Stauungspapille Wesensveränderung gen. Krampfanfall
45 LH	♀	Mamma-Ca	multipel	Lungen-metastasen Pericar-ditis carc.	fokale Anfälle,armbetonte Hemiparese li. Ataxie,Erbrechen Opticusatrophie Kopfschmerzen
79 VM	♀	Mamma-Ca	re. parieto-occipital	nicht bekannt	Hemiparese li. Facialismundastschwäche li.,Hemianopsie li. Ataxie,Jackson Anfälle li.
66 DH	♀	Mamma-Ca	li. parietal	nicht bekannt	Plegie des re. Armes Parese des re. Beines Ataxie,hirnorganisches Psychosyndrom
57 WH	♀	Bronchial-Ca	multipel	nicht bekannt	beinbetonte Hemiparese re.,Desorientiertheit Somnolenz,Koordinationsstörungen,Doppelbilder
58 WS	♂	Bronchial-Ca	re. parietal	nicht bekannt	spast. Hemiparese li. hirnorganisches Psychosyndrom
60 GM	♀	Corpus Uteri-Ca	li. parietal	nicht bekannt	Hemiplegie re. motor. Aphasie
63 WG	♀	Fibro-sarkom	li. temporo-parietal	nicht bekannt	Hemiparese re. Hemianopsie re. Jackson Anfälle re. Wortfindungsstörungen

Therapie	therapeutischer Erfolg	schwere Komplikationen	Überleb.-zeit	Todes-ursache
CMP Vincristin 5-Fluoro-uracil Masterid® Hypophys-ektomie	Bewegung auf d.li. Auge vorübergehend erkennbar, selbst. reisefähig, Kopf-schmerzen u. Par-ästhesien auf Dauer beseitigt	KM-Depression Stomatitis Haarausfall Nausea Inappetenz	22 Monate	Folgen d. Metastasen
CMP	gute Rückbildung d. aphasischen Störungen u. d. Hemiparese	corticoid-bedingter Diabetes Haarausfall	10 Monate	Folgen d. cerebralen Metastasen
CMP Shunt-OP	Beseitigung d. ges. neurolog. Symptome	KM-Depression Haarausfall Erbrechen	9 Monate	Folgen d. cerebralen Metastasen
CMP Nolvadex®	Beseitigung d. ges. neurolog. Symptome	KM-Depression Haarausfall	11 Monate	Folgen d. Primärtumors
Endoxan® 5-Fluoro-uracil® Adriblastin®	keine Besserung d. neurolog. Ausfälle	keine	2,5 Monate	Folgen d. Primärtumors u.d. cerebr. Metastasen
CMP Masterid® (Bestr.1Se. 4000 R HD)	Heben d. Armes mögl., vorüber-geh. Besserung d. Gehens	KM-Depression Haarausfall haemorrhag. Cystitis	4 Monate	Folgen d. cerebralen Metastasen
CMP	Pat. selbst. gehfähig bewußtseinsklar	keine	7 Monate	Folgen d. cerebralen Metastasen
CMP	verzög. Besser. d. neurolog. Symptomatik	Infektion, Haar-ausfall, Nausea Inappetenz	4 Monate	Folgen d. PT u.d. cerebr. Metas.
CMP	ca. 1 Monat nahe-zu unauffällig, danach allmähl. Verschlechterung	KM-Depression Haarausfall	3,5 Monate	Folgen d. cerebralen Metastasen
CMP	ca. 1 Monat neurol. o.B., danach allmähl. Rückkehr d. Sympto-matik nach Absetzen d. Medikamente	Haarausfall Stomatitis haemorrhag. Cystitis	2,5 Monate	Folgen d. cerebralen Metastasen

4. Diskussion

4.1. Klinische Daten

In Penzholz' Untersuchungen (1968) beträgt das Durchschnittsalter von 158 neurochirurgischen Patienten bei Männern etwa 50 Jahre, bei Frauen etwa 48 Jahre. Das Durchschnittsalter unserer 48 Patienten liegt für Männer bei 58,0, für Frauen bei 54,0 Jahren, was etwa dem Kollektiv von Pfister (1973) entspricht (Durchschnittsalter der Männer 57 Jahre, der Frauen 55,5 Jahre).

Für die Entstehung cerebraler Metastasen zeigt sich weniger die lymphogene als vielmehr die haematogene Aussaat verantwortlich. Hypernephrome metastasieren häufiger im höheren Lebensalter (7. Lebensjahrzehnt), Melanome mehr im jüngeren Lebensalter (4. Lebensjahrzehnt) ins ZNS. Sieht man bei der Untersuchung der Geschlechtsverteilung von Mammakarzinomen und weiblichen Genitalkarzinomen als Primärtumoren von cerebralen Metastasen ab, so zeigt sich ein Verhältnis von 60 : 40 zugunsten der Männer. Die Ursache hierfür ist darin zu sehen, daß Männer häufiger als Frauen an Bronchialkarzinomen erkranken. Der in den letzten Jahren beobachtete Trend zur Angleichung der Erkrankungshäufigkeit an Bronchialkarzinom mag künftig auch für die cerebralen Metastasen von Bedeutung sein.

Als Primärtumor cerebraler Metastasen ist in allen Statistiken das Bronchialkarzinom führend, gefolgt von Mammakarzinom und Hypernephrom, Karzinomen des Verdauungstraktes, Melanom und anderen.
Die folgende Aufstellung gibt die Primärtumoren cerebraler Metastasen in verschiedenen Studien wieder:

	Simionescu (1960)	Pfister (1973)	Bushe (1972)	Kraus/ Pendl (1975)	eigene Untersuchungen (1976)
in %	N=195	N=90	N=202	N=223	N=48
Lunge	38,6	33,3	41,6	24,7	35,4
Mamma	22,6	10,0	9,9	11,7	20,8
Niere	8,2	6,7	8,4	6,7	6,3
Verdauungstrakt	3,2	4,4	6,9	4,5	6,3
Melanom	---	10,0	6,9	5,4	4,2
andere	15,8	17,9	9,4	9,0	16,6
unbekannt	11,8	17,7	16,8	39,0	10,4

Die führende Stellung des Bronchialkarzinoms in diesen Studien ist relativ einfach zu erklären. Erstens stellt es den häufigsten malignen Tumor beim Mann dar, und zweitens ergibt sich seine starke Tendenz zur cerebralen Metastasierung von daher, daß die Karzinomzellen direkt über das linke Herz ins Gehirn ausgeschwemmt werden, ohne den Kapillarfilter der Lunge passieren zu müssen. Karzinome der Lunge werden viel häufiger als andere Karzinome erst durch die Diagnose von Hirnmetastasen nach durchgeführter Primärtumorsuche entdeckt. Nach Simionescu (1960) sind 64% und nach Paillas und Pellet (1974) 70% der Lungenkarzinome erst nach der Diagnose der Hirnmetastasen aufgedeckt worden. Vieth und Odom (1965) berichten sogar von 79%. Solche Primärtumoren werden auch als "maskiert" bezeichnet, da die Hirn-

metastase früher als die Primärgeschwulst Symptome verursacht. In unserer Untersuchung wurde bei 10 von 48 Patienten (= 21%) die Diagnose des Primärtumors erst nach Auftreten der Symptome von Hirnmetastasen gestellt, davon 5 mal bei Bronchialkarzinomen. Das Bronchialkarzinom ist somit nicht nur wegen der Häufigkeit, sondern auch weil sich oft das Problem der Erstbehandlung ergibt, für die Fachgebiete Neurologie und Neurochirurgie von besonderem Interesse.

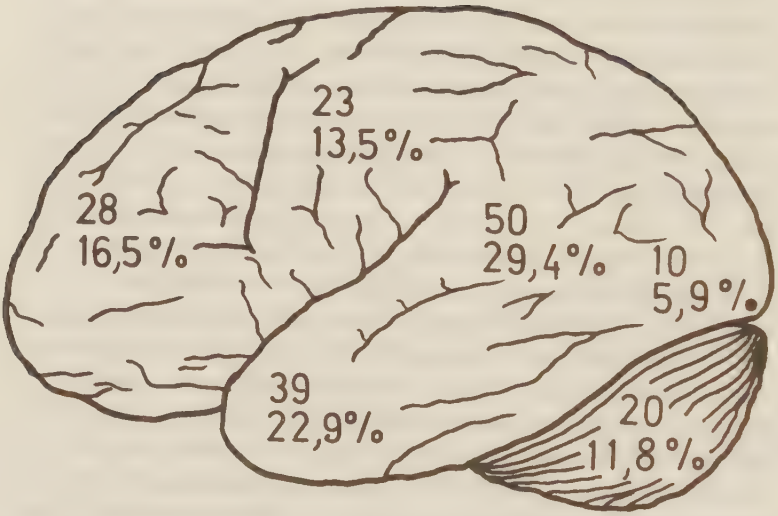
Bereits 1933 unterschied Paillas zwischen der Gruppe der stark "neurophilen" und der Gruppe der "neurophoben" Krebsgeschwülste. Zur Gruppe der "neurophilen" Krebsgeschwülste zählte er das Chorionepitheliom, das Melanom (beide metastasieren fast immer ins Cerebrum), das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom und mit gewissen Einschränkungen auch das Hypernephrom. Die "neurophobe" Gruppe enthält in erster Linie das Prostatakarzinom, weiter die verschiedenen Arten von Sarkomen, maligne Geschwülste der Haut, des Urogenitaltraktes, des Gastrointestinaltraktes, der endokrinen Drüsen, des Hodens und des Ovars.

Nach Penzholz' Untersuchungen (1968) zeigen die Intestinalkarzinome die geringste Tendenz zur cerebralen Metastasierung (1,4%), die Melanome die größte (53%).

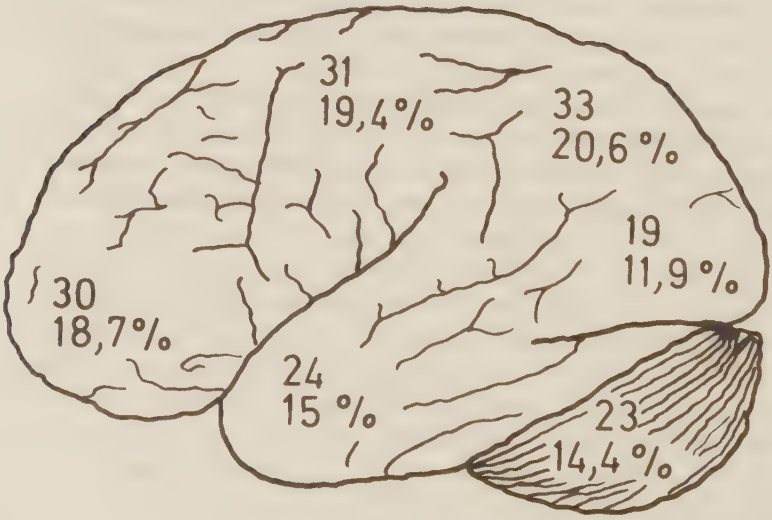
Paillas und Pellet (1974) kamen schließlich zu dem Ergebnis, daß individuell eine gewisse Unvereinbarkeit zwischen osteophil metastasierenden und neurophil metastasierenden Geschwulsten auftritt, insbesondere bei Mammakarzinom, Hypernephrom, Prostatakarzinom und Schilddrüsenkarzinom. Wenn Patienten mit einem dieser Primärtumoren Knochenmetastasen zeigen, so soll es sehr unwahrscheinlich sein, daß sie gleichzeitig noch Hirnmetastasen entwickeln und umgekehrt. In unserer polychemotherapeutisch behandelten Gruppe fanden sich aber bei mindestens 2 von 6 Patienten gleichzeitig ZNS- und Knochenmetastasen.

Nach Penzholz (1968) ergeben Sektionsstatistiken Solitärmetastasen in 20 bis 40% der Fälle von cerebraler Metastasierung, mit einem Schnitt von 34,5%. Nach neurochirurgischen Statistiken liegt die Häufigkeit cerebraler Solitärmetastasen zwischen 39 und 67% der Patienten mit Hirnmetastasen, bei einem Schnitt von 52%. Lokich (1975) dagegen beziffert sie unter 20%.
Aufgrund rein klinischer Nachweismethoden zeigte sich bei 14 unserer 48 Patienten (29,2%) eine multiple cerebrale Metastasierung, bei 29 Patienten (60,4%) eine cerebrale Solitärmetastase. Bei 5 Patienten (10,4%) war die Art der cerebralen Metastasierung unklar. Penzholz (1968) zeigte bei 615 Fällen cerebraler Metastasierung auf, daß das Hypernephrom mit 65% am ehesten zur Bildung von Solitärmetastasen tendiert, gefolgt vom Mammakarzinom mit 52%, Karzinomen des Intestinaltraktes mit 42% und dem Bronchialkarzinom mit 41%. Diese Zahlen entstammen allerdings neurochirurgischem Patientenmaterial und da Patienten mit multiplen Metastasen im allgemeinen nicht operiert werden, dürfte der wahre Prozentsatz erheblich niedriger liegen (vgl. z.B. Pfister 1973).
Die folgende graphische Darstellung von Paillas und Pellet (1974) zeigt die Lokalisation der Hirnmetastasen von 170 operierten Patienten.
Geringe Unterschiede ergeben sich gegenüber der Darstellung von Kraus und Pendl (1975), die die Verteilung von 160 cerebralen Solitärmetastasen bei insgesamt 223 Patienten mit metastatischen Hirntumoren zeigt.

Paillas und Pellet 1974



Kraus und Pendl 1975



Chr. F. Pfister (1973) legte in ihrer Dissertation bezüglich der Lokalisation von Hirnmetastasen die Gewichtsverhältnisse von Großhirn : Kleinhirn : Hirnstamm (88 : 10 : 1,9) zugrunde und kam zu dem Ergebnis, daß die Verteilung der cerebralen Metastasen nicht proportional dem Gewicht erfolgte, sondern daß Cerebellum und Hirnstamm gleich wie die Stammganglien bevorzugter Sitz sind.

Metastasen in Hirnstamm und Stammganglien sind schwerer als in anderen Hirnregionen zu diagnostizieren, was auch in Chr. F. Pfisters Dissertation unterstrichen wird: In nur ca. 4% der Fälle wurde die Diagnose von Metastasen in Hirnstamm und Ganglien klinisch gestellt, wogegen bei der Autopsie fast ein Drittel der Fälle dort Metastasen aufwiesen. Das Verhältnis von infra- zu supratentoriellen Metastasen betrug bei der Abklärung zu Lebzeiten etwa 1 : 6, bei der Autopsie dagegen 1 : 3. Selbst wenn man in Rechnung stellt, daß zwischen der klinischen Diagnose der Hirnmetastasen und der Autopsie ein gewisser Zeitraum liegt, so zeigt dieses Ergebnis doch, daß rein klinische Angaben über die Lokalisation nicht sehr zuverlässig sind.

Linkshirnige Metastasen treten in allen Statistiken stärker hervor als rechtshirnige, da sie, wie allgemein angenommen wird, wegen der Dominanz der linken Hemisphäre eher erkannt werden.

Bei unseren 48 Patienten mit cerebralen Metastasen zeigte sich bei 14 eine multiple Metastasierung, bei 15 Patienten traten die Metastasen in der linken Hemisphäre, bei 14 in der rechten auf. Fünfmal war die Lokalisation der Hirnmetastasen nicht bekannt, bei 4 Patienten wurde die Lage der cerebralen Metastasen durch Sektion ermittelt bzw. bestätigt, bei den übrigen Patienten klinisch durch die unten genannten Nachweismethoden ermittelt.

Nach Statistiken der Neurochirurgischen Klinik Wien - aus der Zeit vor Einführung der computertomographischen Diagnostik - von Kraus und Pendl (1975) bleibt ein Drittel der cerebralen Metastasen stumm und wird erst bei der Sektion entdeckt.
So verschieden Lage, Zahl, Größe und Wachstum von Hirnmetastasen sein können, so unterschiedlich kann auch die klinische Symptomatik in Erscheinung treten. Unsere Patienten zeigten oft Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Paresen, Hirnnervenausfälle, Parästhesien, Aphasie, Agraphie, Alexie, Koordinationsstörungen, cerebellare Ataxie, Gesichtsfeldausfälle u. a. (s. Tab. S. 16/17). Penzholz (1968) schreibt, daß bei fast einem Drittel der Patienten mit cerebralen Metastasen die Länge der cerebralen Anamnese kürzer als ein Monat, bei zwei Dritteln kürzer als drei Monate ist. Findet man lange Anamnesen, so liegen fast immer Solitärmetastasen vor. Die "Latenzzeit der Metastasierung", d. h. die Zeit zwischen Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten von Hirnmetastasen ist sehr unterschiedlich und kann insbesondere beim Mammakarzinom und beim Hypernephrom weit mehr als 4 Jahre betragen.
Betrachtet man hinsichtlich dieser "Latenzzeit der Metastasierung" die durchschnittliche Überlebenszeit nach operativer Entfernung der cerebralen Metastasen, so zeigt sich nach Paillas und Pellet (1974), daß Metastasen, die nach langer Latenzzeit aufgetreten sind, eine relativ gute Prognose aufweisen, im Gegensatz zu solchen mit kurzer Latenzzeit. Diese Feststellung wurde auch durch unsere Untersuchung bestätigt, bei der einige Patienten, vor allem die mit Mammakarzinomen, nach einer "Latenzzeit der Metastasierung" von einigen Jahren eine relativ lange Überlebenszeit nach Diagnose der cerebralen Metastasen erreicht haben (W.L., 59; B.J., 47).

Die apparative Diagnostik cerebraler Metastasen umfaßt die Computertomographie, das Szintigramm, das Elektroencephalogramm, die cerebrale Angiographie und bisweilen Liquoruntersuchungen. Abgesehen vom Computertomogramm wird das Szintigramm in der Literatur als zuverlässigstes diagnostisches Hilfsmittel angesehen. Einige Autoren beziffern seine Treffsicherheit mit über 82%, wobei methodisch bedingt vor allem infratentorielle Herde dem Nachweis entgehen (Pfister 1973).

4.2. Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Therapieformen

In der hiesigen Klinik wurden im Untersuchungszeitraum nur wenige Patienten mit cerebralen Metastasen strahlentherapeutisch behandelt. Diese kleine Gruppe ist statistisch nicht aussagekräftig. Einige Arbeiten über die Ergebnisse der Strahlentherapie bieten gewisse Vergleichsmöglichkeiten. Nach Posner und Shapiro (1975) brachte die Ganzhirnbestrahlung in 60 bis 70% der Fälle eine Besserung der klinischen Symptomatik mit einer mittleren Überlebenszeit von 3 bis 6 Monaten. Auch alle anderen Studien (Brady et al. 1974, Berry et al. 1974, Order et al. 1968) bestätigen dieses Ergebnis. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt etwa 4,5 Monate, jeweils gerechnet vom Abschluß der Strahlentherapie an.

Sauer und Hünig (1975) bestrahlten nach genauer Indikationsstellung 121 Patienten mit einer Herddosis von mindestens 4000 R in einem Zeitraum von vier Wochen. Die Ergebnisse zeigten, daß bereits 69% der Patienten nach 6 Monaten und 89% nach einem Jahr verstorben waren; dabei muß allerdings der hohe Anteil von Patienten mit Bronchialkarzinom berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse der operativen Therapie sind denen der Strahlentherapie sehr ähnlich. Die durchschnittliche Überlebenszeit liegt zwischen 3,5 und 6 Monaten, ist also nicht länger als bei der Strahlentherapie. Die postoperative Sterblichkeit innerhalb der ersten dreißig Tage liegt zwischen 10 und 30%, wobei die meisten Untersuchungen eher zur letzteren Zahl tendieren (Posner 1974). Da man wohl annehmen darf, daß dieses Patientengut vor der Operation in besserem Allgemeinzustand war als das primär bestrahlte Patientenkollektiv,

muß die Operationsindikation kritisch gestellt werden. In der Literatur sind allerdings Einzelfälle mehrjähriger Heilung nach Primärtumor- und Hirnmetastasenoperation beschrieben (z. B. Hendricks 1972). Betrachtet man vergleichend die Überlebenszeiten von Patienten, die nur operiert und solchen, die operiert und postoperativ bestrahlt wurden, so kann man keinen deutlichen Unterschied aufzeigen (Berry et al. 1974).

Die cytostatische Therapie maligner Primärtumoren trat in den letzten Jahren immer mehr in den Vordergrund, nachdem seit Mitte der sechziger Jahre bei einer Reihe von Neoplasien, vor allem bei akuten Leukämien und malignen Lymphomen recht gute therapeutische Erfolge erzielt werden konnten. Zunehmend wurde der Vorteil einer cytostatischen Kombinationstherapie mit verschiedenen Angriffspunkten der einzelnen Cytostatika gegenüber einer Monochemotherapie erkannt. Es konnte die Wirkungssteigerung der Cytostatika-Behandlung durch Polychemotherapie statistisch an höheren Remissionsquoten gesichert werden (Ehrhart 1973). Die Gründe hierfür sind folgende:

1. Verminderung der maximalen Toxizität auf ein einzelnes physiologisches Zellsystem infolge Verringerung der Dosen der Einzelmedikamente
2. Verzögerung der Resistenzentwicklung, da gleichzeitig mehrere Stoffwechselwege gehemmt werden
3. Gleichzeitiger Angriff auf unterschiedliche Zellteilungsphasen und funktionelle Stoffwechselprozesse.

Selbst bei cerebralen Metastasen wurden vereinzelt Berichte veröffentlicht, daß es durch Kombination von Bestrahlung und Cytostatika zu "Heilungen" gekommen

war (Stilp et al. 1972). Eine cytostatische Therapie cerebraler Metastasen wurde bisher in der Regel nur als ultima ratio bei solchen Patienten eingesetzt, die anderweitig nicht mehr behandelt werden konnten. Gegenüber allen anderen Therapieformen bietet die polychemotherapeutische Behandlung jedoch den Vorteil der systemischen Wirksamkeit. In letzter Zeit wird der Chemotherapie der Hirnmetastasen auch infolge der Einführung lipophiler, liquorgängiger Cytostatika wie BCNU, CCNU, 5-Fluorouracil u. a. wieder mehr Interesse geschenkt.

Bisher sind in der Literatur nur wenige Arbeiten mit kleinen Patientenkollektiven erschienen. Mit einigem Erfolg wurden Kombinationen von Cytostatika bei der Behandlung von Hirnmetastasen gegeben. Heiss und seine Mitarbeiter (1974) setzten Kombinationen von Cyclophosphamid, Procarbazin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, 6-Mercaptopurin und Vinblastin ein, Hildebrand und Mitarbeiter (1973) verabreichten eine Kombination von CCNU, Vincristin und Methotrexat, Paillas und Constans (1974) versuchten eine Therapie mit CCNU und VM 26. Pouillart und seine Mitarbeiter (1978) untersuchten die Wirksamkeit einer Kombination aus Adriamycin, VM 26 und CCNU bei 43 Patienten mit Glioblastomen und 30 Patienten mit cerebralen Metastasen. 72% der Glioblastom-Patienten zeigten eine objektive Besserung ihres Krankheitsbildes, bei den Patienten mit cerebralen Metastasen zeigten nur diejenigen eine gewisse Besserung, deren Primärtumor ein Mammakarzinom war.

Die schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung (Brunner und Mitarbeiter) führte 1973 eine Studie über cytostatische Kombinationstherapien beim

metastasierenden Mammakarzinom durch und kam u. a. zu dem Ergebnis, daß durch die Kombination der alkylierenden Substanz Cyclophosphamid, dem Antimetaboliten Methotrexat und einem Steroid, dem Prednison, die Gesamtremissionsrate auf 61% stieg, die Anzahl der Teilremissionen auf 50%.

Die Ergebnisse, die mit der cytostatischen Therapie nach dem modifizierten CMP-Schema ("Schweizer Schema") bei unseren 10 Patienten erzielt wurden, sind gegenüber den bisher in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen von operativer Therapie und Strahlentherapie gleichwertig.

Die mediane Überlebenszeit von Patienten, deren cerebrale Metastasen operiert oder bestrahlt wurden, liegt in allen gängigen Statistiken zwischen 3 und 6,5 Monaten (gerechnet vom Tag der Operation bzw. nach Abschluß der Strahlentherapie). Die Patienten, die in der hiesigen Klinik mit dem CMP-Schema behandelt wurden, erreichten eine mediane Überlebenszeit von 5,5 Monaten (gerechnet vom Therapiebeginn an). Vergleicht man nun die Überlebenszeiten der Patienten bei verschiedenen Therapieformen, so muß man allerdings noch in Rechnung stellen, daß der Beginn des Berechnungszeitraumes nicht identisch ist. Für die drei möglichen Therapieformen, die operative Therapie, die Strahlentherapie und die Chemotherapie (und deren Kombinationen) fehlen in der Literatur vergleichende randomisierte Studien.

Doch nicht nur die Überlebenszeit an sich, sondern die Qualität des Überlebens muß als Kriterium für den Therapieerfolg herangezogen werden. Acht unserer zehn Patienten zeigten eine eindeutige Besserung der klinischen Symptomatik, die bei fünf Patienten mehrere Monate, bei drei allerdings nur einen Monat anhielt. Diese kurzfristige Besserung bei den letzteren muß als Corti-

soneffekt angesehen werden, ebenso wie eine Rückbildung der Szintigrammanreicherung (vgl. Marty 1973). Bei drei Patienten konnte der Nachweis einer langfristigen szintigraphischen Besserung über Monate erbracht werden. Im Fall 4 (L.H., 45) war die Szintigrammanreicherung elf Monate lang nicht nachweisbar. In diesen drei Fällen kann eine objektive Rückbildung der Hirnmetastase(n) angenommen werden, da Cortison nur in einer Substitutionsdosis von 5-7 mg/die verabreicht wurde. Die anhaltende klinische Symptomfreiheit spricht ebenfalls für diese Annahme.
Bis auf eine Patientin wurden alle wieder weitgehend oder ganz selbständig. Die Qualität des Überlebens kann daher als gut bezeichnet werden. Hervorzuheben bleibt noch, daß die Patienten in der Regel über längere Zeit in ihrer normalen Lebensführung kaum beeinträchtigt waren. Neue intracerebrale Metastasen sind bei zwei Patientinnen zu vermuten, da nach anfänglich guter Besserung der neurologischen Symptomatik neue fokalneurologische Ausfälle auftraten, die durch die bekannten Metastasen nicht zu erklären waren. Bei der ersten Patientin traten neue szintigraphische Anreicherungen auf. Bei vier unserer mit CMP-Schema behandelten Patientinnen kann eine Resistenzentwicklung gegenüber den angewandten Cytostatika angenommen werden, da trotz kontinuierlicher Therapie erneut Metastasen aufgetreten sind, bei gleichzeitiger Rückbildung der primär diagnostizierten. Dieses Phänomen, aber auch die nach monatelanger Dauerbehandlung häufiger auftretende Medikamentenunverträglichkeit, läßt einen Wechsel der cytostatischen Therapie angeraten erscheinen.

4.3. Probleme der cytostatischen Therapie

Steroide werden bereits seit den 50er Jahren zur Therapie metastatischer Hirntumoren verwendet. Sie führen primär zur Verminderung des Ödems um den Tumorbezirk und bewirken so eine Besserung der Hirndrucksymptomatik, sowohl bei cerebralen Primärtumoren als auch bei cerebralen Metastasen.
Bushe (1972) stellt fest, daß die Hirnschwellung bei Metastasen im Vergleich zu primären Hirntumoren besonders ausgeprägt sei. Es gilt der Erfahrungssatz: Kleine Metastase - großes Ödem. Shapiro und Posner (1974) unterstreichen in ihrem Bericht "Corticosteroid Hormones" die Unklarheit über exakten Wirkungsmechanismus und Angriffspunkt bei cerebralen Tumoren. Die meisten Forscher sind der Überzeugung, daß die Hauptwirkung der Steroide in einer Verminderung des Hirnödems liegt, andere dagegen nehmen eine direkte Wirkung auf das Tumorwachstum an, oder schreiben den Steroiden eine diuretische Wirkung zu.
Shapiro und Posner (1974) zeigten in einer Studie, in der sie den Einfluß von Dexamethason auf bei Mäusen intracerebral eingepflanzte Gliome prüften, daß es sowohl zu einer Verminderung des Ödems um den Tumorbezirk als auch zu einer Hemmung des Tumorwachstums kam. Außerdem stellten Shapiro und Posner fest, daß der Einbau von Thymidin in die Tumor-DNA verringert war.
Der "Anti-Tumor-Effekt" von Corticosteroiden ist viel weniger erforscht als deren positive Wirkung auf das Hirnödem (Gutin 1977). Es gibt darüber nur sehr wenige klinische Daten, aber eine ganze Anzahl experimenteller Arbeiten. So konnte Kajikawa (1975) den hemmenden Effekt von Corticosteroiden auf die Wachstumsrate von

Kulturen aus Glioblastom-Astrocytenzellen in vitro nachweisen. Gurcay und seine Mitarbeiter (1970/71) verabreichten Ratten mit intracerebralen Gliomen Methylprednisolon und fanden heraus, daß sowohl die Überlebenszeiten der Mäuse verlängert wurden, als auch das Hirnödem zurückging. Das Erstaunlichste jedoch war eine Gewichtsreduktion der Tumortrockenmasse gegenüber den Tumoren der Kontrollgruppe. Eine Verminderung des Tumorwachstums durch Steroide wurde auch beim intracerebralen Melanom von Mäusen (Kotsilimbas 1967) und bei verschiedenen Gliomen, die Mäusen und Ratten subcutan eingepflanzt wurden, beobachtet (Brzustowicz 1951 und Wright 1969). Heckmann (1967) konnte bei in-vitro-Untersuchungen eine cytostatische Wirkung an 12 von 51 getesteten Gewebearten nachweisen. Die übrigen Gewebe (76%), insbesondere alle benignen Gewebearten, erwiesen sich gegen eine Kortikoidwirkung resistent.

Ergebnisse über Steroidwirkungen bei Mäusen können, wie Shapiro selbst einschränkt, nicht generell auf den Menschen übertragen werden. Claman (1972) unterstrich in seiner Studie, daß es bei verschiedenen Spezies bezüglich der Empfindlichkeit von lymphatischem Gewebe auf Steroide Unterschiede gibt; so ist die Maus auf Steroide hoch empfindlich, wogegen der Mensch relativ resistent ist. Solche Unterschiede in der Empfindlichkeit können möglicherweise auch in nicht-lymphatischem Gewebe auftreten. Weiter muß bei Shapiros Untersuchungen in Rechnung gestellt werden, daß die dort angewandten Dosen beträchtlich höher liegen als diejenigen, die je beim Menschen gegeben wurden.

Wie kommt es nun zu einer Verminderung des Ödems um den Tumorbezirk? Das Ödem im Gefolge eines cerebralen Tumors entsteht nach Scheinberg (1969) wahrscheinlich durch Transsudation aus den im Tumor gelegenen Blut-

gefäßen und durch Diffusion dieser Flüssigkeit und von Proteinen in das umgebende Hirngewebe. Hirano und Zimmermann (1972) wiesen Besonderheiten in den Kapillaren und Blutgefäßen menschlicher Primärtumoren und Metastasen nach, was das anatomische Substrat einer solchen Transsudation sein könnte.
Zusammenfassend werden drei Mechanismen von Shapiro und Posner (1974) für die Steroidwirkung verantwortlich gemacht:

1. Eine Verminderung der Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität:
Glucocorticoide könnten eine stabilisierende Wirkung auf die durchlässigen Kapillaren innerhalb des Tumors haben, was die Transsudation von Plasma verhindern würde. Der verminderte Natriumgehalt im Tumor ist mit einem derartigen Mechanismus durchaus vereinbar.

2. Eine Stabilisierung von Lysosomen:
Die Vorbedingung hierfür ist, daß das cerebrale Ödem Zellelemente zerstört und zur Freisetzung von Lysosomen führt, die ihrerseits weiter Zellelemente zerstören und so ein größeres Ödem hervorrufen. Steroide könnten einem derartigen Cyclus entgegenwirken.

3. Eine Zunahme der Natriumpumpe in normalem Hirngewebe:
Krigman und Hurt (1970) wiesen eine Erhöhung der Na^+-K^+-ATP-aseaktivität im Ödem nach, das einen implantierten cerebralen Tumor umgibt, und sie sind der Meinung, daß die Zunahme dieses Enzyms Neuronen der Hirnrinde gegen die schädlichen Folgen eines Hirnödems schützen kann. Ihrer Überzeugung nach bewirken Steroide entweder die Induktion dieses Enzyms oder sie führen zu einer Aktivitätserhöhung.

Leider gibt es für die hier beschriebenen möglichen Wirkungsmechanismen von Steroiden, wie Shapiro und Posner (1974) selbst schreiben, zu wenig eindeutige Beweise, als daß man einen besonders herausstreichen könnte.

Empirische und experimentelle Beobachtungen zeigten nach Marty et al. (1973), daß Dexamethason in der Verminderung des Hirnödems allen anderen Steroiden überlegen sei. Für das Erreichen eines maximalen therapeutischen Effekts sollen zu Therapiebeginn hohe Steroiddosen erforderlich sein.
Die längere Gabe von Steroiden erhöht das Risiko des Auftretens erheblicher Nebenwirkungen, wie Ulcera im Magen-Darm-Trakt, Osteoporose, Nebenniereninsuffizienz, Diabetes u. a. Neben den üblichen Steroidnebenwirkungen berichten Posner und Shapiro (1974) in ihrer Studie über gehäuftes Auftreten einer Steroid-Myopathie.
Als Folge der Cortisontherapie trat bei einem unserer 9 nach CMP-Schema behandelten Patienten ein Diabetes auf. Außer einer klinisch nicht bedeutsamen Osteoporose zeigten sich keine ernsten Komplikationen.

Ob eine Substanz zur cytostatischen Therapie von Hirnmetastasen geeignet ist, hängt offenbar unter anderem von der Liquorgängigkeit ab. Nach Rosenblum (1973) muß eine Substanz folgende Kriterien erfüllen, um die Bluthirnschranke passieren zu können:

1. hohe Lipidlöslichkeit
2. relativ kleine Molekülgröße
3. geringer Ionisationsgrad

Simon und Hundeshagen untersuchten 1965 die Liquorgängigkeit von 3H-markiertem Cyclophosphamid und kamen zu folgendem Ergebnis:

1. Cyclophosphamid passiert die Blut-Liquor-Schranke und ist in beachtlicher Menge im Liquor nachweisbar.
2. Cyclophosphamid ist im normalen Hirngewebe und im Hirntumorgewebe angereichert.
3. Eine selektive Anreicherung im Tumorgewebe konnte nicht nachgewiesen werden.

Auch Angaben über die direkte Liquorgängigkeit sind gelegentlich widersprüchlich. So stehen die Angaben von Lokich (1975) über Cyclophosphamid (vgl. Simon und Hundeshagen 1965) und 5-Fluorouracil in Widerspruch mit anderen Berichten. Bourke (1973) zeigte z. B. an Affen auf, daß 5-Fluorouracil nach i.v.-Injektion schnell ins Zentralnervensystem penetrierte, begleitet von einem raschen Absinken des 5-Fluorouracilspiegels im Serum.
Brock und Hohorst (1963) wiesen in ihrer Studie bezüglich Cyclophosphamid nach, daß dessen aktive Metaboliten nicht liquorgängig sind.
Eine Untersuchung über die Liquorgängigkeit von 3H-markiertem Methotrexat, die Przuntek und Mitar-

beiter 1975 anstellten, kam zu dem Ergebnis, daß nach intravenöser Injektion von 0,5 mg Methotrexat/kg Körpergewicht nach 12 Stunden ein Maximum von 0,1 µg MTX/ml Liquor erreicht wurde. Cytostatisch wirksame Spiegel liegen aber um 1 µg/ml.

Die Tatsache, daß bei infiltrativem Wachstum hirnfremden Gewebes die Blut-Hirn-Schranke gestört wird, läßt die cytostatische Behandlung von Hirnmetastasen gegenüber der von hirneigenen Tumoren auch mit primär schlecht liquorgängigen Substanzen erfolgversprechender erscheinen. Man wird aber von primär bereits bei Gesunden gut liquorgängigen Cytostatika wie 5-Fluorouracil oder den Nitrosoharnstoffen BCNU, CCNU und Methyl-CCNU möglicherweise eine bessere Wirkung erwarten können.

Mit BCNU (Carmustine, 1,3-Bis(2-chlorethyl)-1-nitrosourea, Nitrumon^{R}, Carmubris^{R}), CCNU (1,2-chlorethyl-3-cyclohexyl-1-nitrosourea, CiNU^{R}, Lomustine^{R}) und VM-26-Bristol^{R} (4-Dimethyl-epipodophyllotoxin-D-thenylidene, Teniposid) sind in den letzten Jahren bemerkenswerte therapeutische Erfolge bei primären Hirntumoren, vor allem bei der Behandlung des Glioblastoms erzielt worden (z. B. Pouillart et al. 1973). BCNU, eine alkylierende Substanz, die gut fettlöslich ist und schnell die Blut-Hirn-Schranke überwindet, interferiert wie Fewer (1972) schreibt, mit der Synthese von DNS und RNS und wirkt sowohl auf nichtproliferierende als auch auf proliferierende Zellen. 48% seiner Patienten (N=81) mit Hirntumoren sprachen auf diese Behandlung gut an. Am erfolgreichsten war die Therapie bei den Ependymomen, die geringsten Erfolge wurden bei den cerebralen Metastasen erzielt.
Auch Walker (1970) berichtet über die Wirksamkeit des BCNU bei der Behandlung des inoperablen Glioblastoms. Es wurde auch postoperativ und in Kombination mit

Bestrahlungen verabreicht, was die Überlebenszeiten der behandelten Patienten deutlich verlängerte (Armentrout 1974, Walker 1972).
Die Hauptnebenwirkungen von BCNU bestehen in einer Knochenmarksdepression, vor allem einer Thrombocytopenie und wie Rosenblum (1973) feststellte, in einer Verödung der Venen bei Langzeitapplikation.
CCNU ist stark lipidlöslich, nicht ionisiert und nur teilweise proteingebunden und bietet somit einige der notwendigen Voraussetzungen für das Passieren der Blut-Hirn-Schranke. Sein großes Maß an Wasserunlöslichkeit zwingt derzeit noch zu oraler Applikation. Rosenblum stellte 1973 Untersuchungen über die Behandlung maligner Hirntumoren mit CCNU an. Bei 37% (N=26) seiner mit CCNU behandelten Patienten traten Remissionen ein, was in etwa dem Durchschnitt der Ergebnisse der mit BCNU behandelten Patienten gleichkommt. Reversible Thrombocytopenien erwiesen sich auch hier als die häufigsten Nebenwirkungen.
Diese und andere mit den neu entwickelten liquorgängigen Cytostatika erzielten Erfolge bei hirneigenen Tumoren sind ermutigend. Der Einsatz dieser Substanzen bei Hirnmetastasen war jedoch bisher eher enttäuschend. Man muß in Erwägung ziehen, ob die unterschiedliche Ansprechbarkeit der Primärtumoren auf Cytostatika auch eine differenzierte Behandlung der Hirnmetastasen erfordert. Es bedarf kooperativer Studien mit großen Patientenkollektiven, um optimale Therapieschemata aufzustellen.

Mit der Entwicklung immer effektiverer Cytostatika erhöht sich gleichzeitig das Risiko des Auftretens gravierender Nebenwirkungen. Fast alle Untersuchungen über antineoplastische Chemotherapie beschränken sich, was die Nebenwirkungen der Substanzen angeht, auf kli-

nische Beobachtungen wie Knochenmarksdepression, Haarausfall, haemorrhagische Cystitis, Stomatitis etc. 1974 wiesen Weiss et al. in einer Untersuchung auf die häufigen neurologischen Komplikationen bei Patienten hin, die einer Chemotherapie unterzogen wurden. Mei Liu und Mitarbeiter (1977) beschrieben die neuropathologischen Veränderungen, die im Hirnstamm von vier mit kombinierter Chemotherapie behandelten Kindern auftraten. Die Veränderungen bestanden in axonalen Schwellungen, den sog. "axonal spheroids", die vorwiegend im medialen Lemniscus, den Fasern des Olivenkerns und an einigen Hirnnerven auftraten. Keiner dieser Patienten zeigte irgendwelche neurologischen Ausfälle, die den pathologischen Befunden entsprochen hätten. Mei Liu und seine Mitarbeiter vermuten, daß diese neuroaxonalen Erscheinungen das Ergebnis eines veränderten Metabolismus als Folge der Chemotherapie sind. In einer vorausgegangenen Studie von Mei Liu und Mitarbeitern waren bei fast einem Drittel der mit Chemotherapie behandelten 21 Patienten neuroaxonale Veränderungen festgestellt worden. Zusätzlich zu den Hirnveränderungen wurden bei allen vier untersuchten Kindern histologisch gesicherte Leberzellschädigungen gefunden, obwohl keines der Kinder klinische oder chemische Zeichen einer Leberschädigung aufwies.

Außer den oben beschriebenen und bekannten Cytostatikanebenwirkungen konnten wir in unserer Studie keine toxisch bedingten Gewebeschädigungen feststellen.

Die bisher erzielbaren Überlebensraten bei Hirnmetastasen sind noch so kurz, daß Spätfolgen, wie die bekannte Leukencephalopathie bei Kindern nach kombinierter Hirnbestrahlung und Methotrexatbehandlung, nicht zum Tragen kommen können.

4.4. Indikationen für die verschiedenen Therapieformen

Die Frage nach der Therapie bei Hirnmetastasen gestaltet sich insofern oft äußerst schwierig, als der verantwortliche Arzt vor der Frage steht, ob er dem Patienten mit einer lebensverlängernden Therapie überhaupt einen guten Dienst erweist. Die Entscheidung muß hier in jedem einzelnen Fall neu getroffen werden.

Folgende Faktoren finden Berücksichtigung für die Wahl der Therapie bei cerebralen Metastasen:

I. Patientenkriterien
   1. Alter des Patienten
   2. Gesundheitszustand des Patienten
   3. Kooperationsfähigkeit des Patienten

II. Lokale Faktoren
   1. Größe der Metastase(n)
   2. Anzahl der Metastase(n)
   3. Lage der Metastase(n)

III. Spezifische Tumorfaktoren
   1. Biologisches Verhalten des Tumors bezüglich
      a. Wachstumsrate
      b. Krankheitsfreiem Intervall (von der Diagnose des Primärtumors bis zum Auftreten der Symptome cerebraler Metastasen)
   2. Existenz von Metastasen außerhalb des ZNS
   3. Ansprechbarkeit des Primärtumors auf Chemotherapie und Strahlentherapie

Ein operatives Vorgehen kommt nach Bushe (1972) nur in Frage, wenn es sich um eine solitäre Metastase handelt, diese aufgrund der Lokalisation als operabel angesehen werden kann und das Grundleiden beherrscht

wird. Postoperativ sollten für den Patienten mehrere Monate Überlebenszeit in gutem Allgemeinzustand zu erwarten sein. Weiter sollte eine chirurgische Intervention nur bei besonderen Indikationen durchgeführt werden, so z.B. bei rasch fortschreitendem, gesteigertem intrakraniellen Druck, der nicht auf Steroide oder einen Shunt anspricht (Berry et al. 1974). Sowohl beim Nachweis weiterer Körpermetastasen als auch bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten wird man von der Operation einer solitären Hirnmetastase absehen. Der direkte Nachweis von Tumorzellen im Liquor stellt eine Kontraindikation zur Operation dar (Bushe 1972). In seltenen Fällen kann als letzte Möglichkeit die Hirnoperation zur exakten Diagnosestellung notwendig werden.

Nach Penzholz (1968) kommt der Lokalisation der zu operierenden Metastase auch eine prognostische Bedeutung zu. So sind Kleinhirnmetastasen besonders oft solitär und prognostisch günstiger. Auch die Prognose von Durametastasen, die oft beim Mammakarzinom auftreten, ist günstig, selbst wenn diese präoperativ kaum als solche zu erkennen sind. Relativ gute Erfolge wurden bei frontalem und parietalem Sitz der Hirnmetastasen erzielt.

Aus dem pathologisch-anatomischen Aufbau einer Hirnmetastase kann nach Penzholz (1968) auf die Prognose geschlossen werden. Besonders lange postoperative Überlebenszeiten fand er bei den cystischen und "abszeßartigen" Formen. Ausgesprochen schlecht war die Prognose bei den haemorrhagischen und den melanotischen Hirnmetastasen.

Besteht für einen Patienten mittleren Alters aufgrund seines guten Allgemeinzustandes, der grund-

sätzlichen Operabilität der Hirnmetastase und der prognostisch günstigen Tumorhistologie eine Chance auf längere bzw. Dauerheilung, so sollte eine Operation in Angriff genommen werden, da in der Literatur mehrfach von Dauerheilungen nach Primärtumor- und Hirnmetastasenoperationen berichtet wird. So beschreibt Hendricks (1972) einen Fall, bei dem sowohl das primäre Lungenadenokarzinom als auch die Hirnmetastase operativ entfernt und das Operationsgebiet im Gehirn postoperativ bestrahlt wurden. Sieben Jahre nach dem Eingriff ging es dem Patienten noch immer gut, und er konnte seinem Beruf nachgehen. Flavell (1949) berichtet von einem ähnlichen Fall, der 10 Jahre überlebte. Bakay (1958) beschreibt eine 5-Jahresheilung nach Hirnmetastasenoperation und Primärtumorbestrahlung.

Sauer und Hünig (1975) betrachten die Strahlentherapie cerebraler Metastasen als dankbare Palliativmaßnahme, wenn einige Voraussetzungen gegeben sind:

1. Die Hirnmetastasen müssen die einzige Tumormanifestation darstellen, oder
2. übrige Fernmetastasen und/oder der persistierende Tumor müssen unter Kontrolle sein.
3. Aufgrund der Tumorhistologie muß mit einem Ansprechen auf Bestrahlung gerechnet werden können.
4. Man muß erwarten dürfen, daß dem Kranken ein weitgehend beschwerdefreies Leben über einige Monate ermöglicht wird.

Besonders die cerebralen Metastasen von Mammakarzinomen, einigen Bronchialkarzinomen (Adeno-, kleinzelligen und undifferenzierten Karzinomen), sowie des Ewing-Sarkoms erweisen sich als relativ strahlensensibel (Sauer und Hünig 1975). Die übrigen Sarkommetastasen und Melanommetastasen sind relativ strahlenresistent (Lokich 1975).

Die Chemotherapie bietet gegenüber der Strahlentherapie den Vorteil der systemischen Wirksamkeit, der kürzeren stationären Behandlungsdauer, und sie beinhaltet nicht die Gefahren des Hirnödems.
Als relativ sensibel gegenüber Chemotherapeutika haben sich Mammakarzinome und kleinzellige Bronchialkarzinome erwiesen, wogegen die Erfolge der gängigen Cytostatika bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen der Lunge, sowie bei Melanomen und deren Metastasen als gering zu bewerten sind (s. Tab. S. 16/17).
Sowohl die Erfolge der Strahlentherapie als auch der cytostatischen Therapie cerebraler Metastasen sind bescheiden. Beide Therapiearten haben aber eindeutige und im Einzelfall auch langfristige Remissionen erreicht, so daß sich eine kombinierte Anwendung anbietet.
Eine Verbesserung der Therapieergebnisse ist möglicherweise durch eine dem Primärtumor angepaßte Auswahl der cytostatischen Kombination zu erreichen. Es gibt Anzeichen dafür, daß Chemotherapie, wenn sie in einem vorklinischen Stadium bei malignen Prozessen angewandt wird, die Gefahr der Entstehung von Hirnmetastasen verringern kann (Lokich 1975).
Die Synchronisationstherapie, bei der versucht wird, durch zeitlich abgestimmte Applikation von Zellzyklusspezifischen Cytostatika das asynchrone Wachstum der Zellen eines Tumors zu synchronisieren, hat sich beim Menschen als nicht sinnvoll erwiesen, sie ist auch im Ansatz noch umstritten.
Zur Beantwortung der vielen noch offenen Fragen der cytostatischen Beeinflussung cerebraler Metastasen sind kooperative Studien mit großen Patientenkollektiven nötig, die an einer Klinik allein nicht durchgeführt werden können.

5. Zusammenfassung

Von Mai 1973 bis Dezember 1976 wurden an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg von 48 Patienten mit der klinischen Diagnose Hirnmetastase(n) 33 symptomatisch, 5 mit einer Monochemotherapie und 10 mit einer Polychemotherapie behandelt. Es handelte sich um 25 Frauen (Durchschnittsalter 54,0 Jahre) und um 23 Männer (Durchschnittsalter 58,0 Jahre). Die Daten der Patienten wurden in der überwiegenden Anzahl retrospektiv erfaßt.

Die Gruppe der symptomatisch behandelten Patienten umfaßt nicht nur die wegen schlechten Allgemeinzustandes von vornherein aussichtslosen Fälle, sondern auch jene, die eine weitere Therapie ablehnten, oder bei denen aus anderen Gründen keine weitere Therapie eingeleitet wurde. Die mittlere Überlebenszeit dieses Patientenkollektivs beträgt 2,1 Monate, mit einem Medianwert von 1 Monat.

Die Patienten, die einer von Fall zu Fall unterschiedlichen Monochemotherapie unterzogen wurden, überlebten 0,3 - 3 Monate und unterscheiden sich somit nicht von der symptomatisch behandelten Gruppe.

Polychemotherapeutisch wurden 9 Patienten nach dem sog. "Schweizer Schema" behandelt: Cyclophosphamid (Endoxan^{R}), Methotrexat$^{(R)}$, Prednison (Decortin^{R}), Eine Patientin erhielt die Kombination Cyclophosphamid (Endoxan^{R}), 5-Fluorouracil (Fluorouracil^{R}) und Adriamycin (Adriblastin^{R}). Die mittlere Überlebenszeit dieser Patientengruppe beträgt 7,5 Monate, der Medianwert beträgt 5,5 Monate. 8 Patienten zeigten eine rasche, eindrucksvolle Besserung, die bei 5 Patienten mehrere Monate, bei 3 Patienten nur jeweils einen Monat anhielt. Bei 3 Patienten fiel eine eindeutige szintigraphische Besserung über Monate auf. Die Qualität des Überlebens bei den genannten Patienten kann als gut bezeichnet

werden. Trotz einer negativen Patientenauswahl sind somit diese Ergebnisse denen der operativen und der Strahlentherapie gleichwertig.
Die cytostatische Behandlung ist mit Komplikationen behaftet, wie Knochenmarksdepression, Infekten, Haarausfall, Diabetes, Nausea, Erbrechen etc. Alle diese Nebenwirkungen erwiesen sich jedoch als gut beherrschbar, bzw. tolerabel.
Eine Verbesserung der therapeutischen Erfolge kann von dem Einsatz gut liquorgängiger Cytostatika, der gezielten und zeitlich abgestimmten Kombination der Behandlungsverfahren und einer am Primärtumor ausgerichteten Therapie erhofft werden.

NEUROLOGISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK WÜRZBURG

Name:_____ geb.:_____

Geschlecht:_____ Beruf:_____

Adresse:_____

Art des Tumors:_____

Jahr der Diagnosestellung der Metastasen:_____

Zeitraum zw. Diagnosestellung des PT u. Auftreten von Metastasen:

_____

Zeitraum zw. Diagnosestellung der Metastasen u. Tod des Patienten:

_____

andere Todesursachen (z.B. Infarkt etc.) :_____

Vorbehandlung des Tumors vor Auftreten von Metastasen:

a. Bestrahlung _____

b. OP _____

c. Cytostatika _____

Behandlung der Metastasen:

a. Bestrahlung _____

b. OP _____

c. Cytostatika _____

_____

_____

Weitere Therapie - konservativ:

a. Vitamine _____

b. Anabolika _____

c. _____

_____

Nebenwirkungen der Cytostatikatherapie:

a. Knochenmarksdepression - Transfusion __

b. Stomatitis __ c. Diarrhöen __

d. Haarausfall __ e. Erbrechen __

f. neurotoxische Erscheinungen __ g. hepatotoxische Erscheinungen __

h. immunsuppressive Wirkungen __

1. bakterielle Infektion __

2. virale Infektion __

3. Pilzinfektion __

i. Hyperurikämie __ j. Lungenfibrose __

k. Zweitmalignome __ l. Schock __

m. lokale Unverträglichkeit __

Befunde bei Pat., die cytostatisch u./o. strahlentherapeutisch behandelt wurden: v= vor Behandlung
n= nach Behandlung

a. Rö-bilder: v-_____
n-_____

b. Szintigramme: v-_____
n-_____

c. bes. Laborbef.: v-_____
n-_____

d. Angiographie: v-_____
n-_____

Neurologischer Status: v= vorhanden
g= gebessert
b= beseitigt

a. Hirnnervenausfälle:_____

b. Hemiplegie:_____

c. Hemiparese:_____

d. aphasisch-agnostische Störungen:_____

e. Koordinationsstörungen:_____

f. Bewußtseinslage:_____

g. Hirndruckerscheinungen:_____

Zeit bis zur neuerlichen Verschlechterung:_____

Lokalisation u. Größe des PT:_____

Schwere Begleitkrankheiten:

a. Diabetes ___
b. Herzinsuffizienz ___
c. Pulmonalinsuffizienz ___
d. schwere Hypertonie ___
e. schwere Hypotonie ___
f. schwerer Leberschaden ___
g. schwerer Nierenschaden ___
h. schwere Durchblutungsstörungen ___
1. peripher ___
2. cerebral ___

Bemerkungen:

NEUROLOGISCHE UNIVERSITÄTS-KLINIK
UND POLIKLINIK IM KOPFKLINIKUM
Direktor: Professor Dr. H. G. Mertens

8700 Würzburg, den
Josef-Schneider-Straße 11
Fernsprecher 20 11
bei Durchwahl: 201 . . .

Neurol. Univ. Klinik u. Poliklinik, 87 Würzburg, Josef-Schneider-Str. 11

Sehr geehrte Frau Kollegin,
Sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr(e) Patient (in) .....
aus .....
befand sich vom .....bis..... wegen .....
in unserer Behandlung. Im Rahmen einer Untersuchung über die palliativen Behandlungsmöglichkeiten weit fortgeschrittener Malignome sind wir auf Informationen über den weiteren Verlauf der Erkrankung bei ihrem(r) Pat. angewiesen. Wir bitten Sie daher freundlich, den beigelegten Fragebogen auszufüllen und im Freiumschlag an uns zurückzusenden. Therapeutische Konsequenzen aus dieser Studie werden auch Ihren Patienten zu gute kommen. Der Fragebogen ist so gehalten, daß er weitestgehend von Hilfskräften ausgefüllt werden kann. Sollten Ihnen wesentliche Informationen nicht vorliegen, wären wir Ihnen für einen kurzen Hinweis am Schluß des Fragebogens dankbar, wo wir weitere Informationen einholen können.

Für Ihre Mühe danken wir Ihnen im voraus.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Dr.med. Krauseneck
Assistent der Klinik

Prof.Dr. H.G. Mertens
Direktor der Klinik

NEUROLOGISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK UND POLIKLINIK IM KOPFKLINIKUM
87Würzburg - Direktor : Professor Dr. H. G. Mertens

Name:_____ geb.:_____

Adresse:_____

Bitte ankreuzen !

Angaben zur weiteren Therapie:

- O 1. Cortison (z.B. Decortin^{R},Ultralan^{R},Urbason^{R})_____
- O 2. Cytostatika (z.B. Endoxan^{R},Methotrexat^{R},Natulan^{R})_____
- O 3. cytostatisch wirksame Hormone (z.B. Primolut-Nor^{R},Masterid^{R},Honvan^{R})_____
- O 4. anabole Hormone (z.B. Megagrisevit^{R},Primobolan^{R},Durabolin^{R})_____
- O 5. Schmerzmittel _____
- O 6. Psychopharmaka _____
- O 7. Vitamine _____

Angaben zum weiteren klinischen Verlauf:

- O Pat. war/ist selbständig (bis) _____
- O Pat. war/ist hilfsbedürftig ab _____
- O Pat. war/ist bettlägrig ab _____
- O Pat. war/ist voll orientiert (bis) _____
- O Pat. war/ist teilorientiert ab _____
- O Pat. war/ist desorientiert ab _____

Pat. war/ist in der Lage, an häuslichen Aktivitäten ...

- O voll bis_____teilzunehmen.
- O zum Teil ab_____teilzunehmen.
- O gar nicht ab_____teilzunehmen.

Pat. war/ist wegen psychischer Störungen

- O nicht behandlungsbedürftig
- O gelegentlich behandlungsbedürftig
- O ständig behandlungsbedürftig

Todeszeitpunkt:_____

Todesursache:

- O Folgen/Komplikationen des Primärtumors:_____
- O Folgen/Komplikationen von Metastasen
- O andere Ursachen_____

Bemerkung:_____

_____

_____

Besten Dank !

7. Literatur

1. Armentrout S.A., Foltz E., Vermund H. and P.T. Otis
COMPARISON OF POST-OPERATIVE IRRADIATION ALONE AND IN COMBINATION WITH BCNU IN THE MANAGEMENT OF MALIGNANT GLIOMAS
Cancer Chemoth. Rep. 58 : 841-844 (1974)

2. Bakay L.
RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF INTRACRANIAL METASTASIS FROM PULMONARY CANCER : REPORT OF A CASE WITH FIVE YEAR SURVIVAL
J. Neurosurg. 15 : 338-341 (1958)

3. Berry H.C., Parker R.G. and A.J. Gerdes
IRRADIATION OF BRAIN METASTASES
Acta Radiologica 13 (1974)

4. Bourke R.S., West C.R., Chheda G. and D.B. Tower
KINETICS OF ENTRY AND DISTRIBUTION OF 5-FLUOROURACIL IN CEREBROSPINAL FLUID AND BRAIN FOLLOWING INTRAVENOUS INJECTION IN A PRIMATE
Cancer Research 33 : 1735-1746 (1973)

5. Brady L.W., Mancall E.L., Lee D.K., Neff B., Shockman A.T., Faust D.S., Antoniades J., Prasasvinichai S., Torpie R.J. and J.R. Glassburn
RADIATION THERAPY FOR INTRACRANIAL METASTATIC NEOPLASIA
Radiol. clin. biol. 43 : 40-47 (1974)

6. Brock N. und H.J. Hohorst
ÜBER DIE AKTIVIERUNG VON CYCLOPHOSPHAMID IN VIVO UND IN VITRO
Arzneimittelforschung 13 : 1021-1031 (1963)

7. Brunner K.W., Martz G., Senn H.J., Obrecht P., Alberto P. und F. Melchert
KONTROLLIERTE UNTERSUCHUNGEN ÜBER CYTOSTATISCHE KOMBINATIONSTHERAPIEN BEIM METASTASIERENDEN MAMMACARCINOM
Internist 14 : 643-652 (1973)

8. Brzustowicz R.J., Svien H.J. and W.A. Bennett
THE EFFECT OF CORTISONE ON THE GROWTH OF TRANSPLANTED EPENDYMOMAS IN MICE
Mayo Clin. Proc. 26 : 121-128 (1951)

9. Bucy P.C. and T.J. Stilp
METASTATIC CHORIOCARCINOMA OF THE BRAIN - ITS RECOGNITION, TREATMENT AND CURE, AND OTHER MATTERS
Schw. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. 111 : 237-242 (1972)

10. Bushe K.A.
INTRACRANIELLE METASTASEN
BEDEUTUNG UND THERAPEUTISCHES KONZEPT
Langenbecks Arch. Chir. 332 (Kongressbericht 1972)

11. Claman H.N.
CORTICOSTEROIDS AND LYMPHOID CELLS
New Engl. J. Med. 287 : 388-397 (1972)

12. Duncan J.H., Colvin O.M. and C. Fenselau
MASS SPECTROMETRIC STUDY OF THE DISTRIBUTION OF CYCLOPHOSPHAMIDE IN HUMANS
Toxicology and applied Pharmacology 24 : 317-323 (1973)

13. Ehrhart H.
CHEMOTHERAPIE MALIGNER GESCHWÜLSTE
Münch. med. Wschr. 115, Nr. 18 (1973)

14. Fewer D., Wilson C.B., Boldrey E.B., Enot K.J. and M.R. Powell
THE CHEMOTHERAPY OF BRAIN TUMORS
CLINICAL EXPERIENCE WITH CARMUSTINE (BCNU) AND VINCRISTINE
JAMA 222, 5 : 549-552 (1972)

15. Flavell G.
SOLITARY CEREBRAL METASTASES FROM BRONCHIAL CARCINOMATA: THEIR INCIDENCE AND A CASE OF SUCCESSFULL REMOVAL
Brit. Med. J. 2 : 736-737 (1949)

16. Goldsmith M.A. and S.C. Carter
4'DEMETHYL-EPIPODOPHYLLOTOXIN-B-D-THENYLIDENE GLUCOSIDE (VM-26) - A BRIEF REVIEW
Europ. J. Cancer 9 : 477-482 (1973)

17. Gurcay O., Wilson C. and J. Eliason
THE EFFECT OF METHYLPREDNISOLONE ACETATE ON TRANSPLANTABLE RAT GLIOMA
Surg. Forum 21 : 437-439 (1970)

18. Gurcay O., Wilson C. and M. Barker
CORTICOSTEROID EFFECT ON TRANSPLANTABLE RAT GLIOMA
Arch. Neurol. 24 : 266-269 (1971)

19. Gutin Ph.H.
CORTICOSTEROID THERAPY IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS
Natl. Cancer Inst. Monogr. 46 : 151-157 (1977)

20. Heckmann U.
PREDNISOLONWIRKUNG AUF MALIGNOMZELLEN IN DER GEWEBEKULTUR
Med. Welt 9 : 483-485 (1967)

21. Heiss W.D., Kroiss A., Kühböck J. und W. Profanter
KOMBINIERTE CYTOSTATISCHE THERAPIE MALIGNER HIRNTUMOREN
Münch. med. Wschr. 116, 45 : 1957-1960 (1974)

22. Hendricks G.L., Barnes W.T. and H.L. Hood
SEVEN-YEAR "CURE" OF LUNG CANCER WITH METASTASIS TO THE BRAIN
JAMA 220 : 127 (1972)

23. Hildebrand J., Brihaye L., Wagenknecht J., Michel J. and J. Kenis
COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH 1-(2-CHLOROETHYL-3-CYCLOHEXYL-1-NITROSOUREA) (CCNU), VINCRISTINE AND METHOTREXATE IN PRIMARY AND METASTATIC BRAIN TUMORS - A PRELIMINARY REPORT
Europ. J. Cancer 9 : 627-634 (1973)

24. Hildebrand J.
LESIONS OF THE NERVOUS SYSTEM IN CANCER PATIENTS
Raven Press, New York 1978

25. Hirano A. and H.M. Zimmermann
FENESTRATED BLOOD VESSELS IN A METASTATIC RENAL CARCINOMA IN THE BRAIN
Lab. Invest. 26 : 465-468 (1972)

26. Kajikawa H.
THE INHIBITORY EFFECTS OF CORTICOSTEROIDS ON THE PROLIFERATION OF TUMOR CELLS DERIVED FROM HUMAN ASTROCYTOMA-GLIOBLASTOMA WITH SPECIAL REFERENCE TO COMBINED VASOPRESSIN-CORTICOSTEROID THERAPY
Neurol. Surg. (Jap.) 3 : 51-56 (1975)

27. Kotsilimbas D.G., Meyer L., Berson M., Taylor J.M. and L.C. Scheinberg
CORTICOSTEROID EFFECT ON INTRACEREBRAL MELANOMATA AND ASSOCIATED CEREBRAL EDEMA: SOME UNEXPECTED FINDINGS
Neurology 17 : 223-226 (1967)

28. Kraus H. und G. Pendl
DIE METASTATISCHEN TUMOREN DES ZENTRALNERVENSYSTEMS (KREBSBEHANDLUNG ALS INTERDISCIPLINÄRE AUFGABE)
Springer Verlag 833-853 (1975)

29. Krigman M.R. and J.P. Hurt
NA-K-ATP'ASE ACTIVITY IN FOCAL CEREBRAL EDEMA ASSOCIATED WITH AN EXPERIMENTAL GLIOMA IN GUINEA PIGS
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 29 : 285-295 (1970)

30. Lokich J.J.
THE MANAGEMENT OF CEREBRAL METASTASIS
JAMA 234, 7 (1975)

31. Markesbery W.R., Brooks W.H., Gupta G.D. and A.B. Joung
TREATMENT FOR PATIENTS WITH CEREBRAL METASTASES
Arch. Neurol. 35 : 754-756 (1978)

32. Marty R. and M.L. Cain
EFFECTS OF CORTICOSTEROIDS (DEXAMETHASONE) ADMINISTRATION ON THE BRAIN SCAN
Radiology 107 : 117-121 (1973)

33. Mei Liu H., Loew J. and J. Boggs
NEUROAXONAL DYSTROPHY OF THE BRAIN IN PATIENTS RECEIVING ANTINEOPLASTIC CHEMOTHERAPY
Acta neuropath. 37 : 207-211 (1977)

34. Newman S.J. and H.H. Hansen
FREQUENCY, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF BRAIN METASTASES IN 247 CONSECUTIVE PATIENTS WITH BRONCHOGENIC CARCINOMA
Cancer 33 : 492-496 (1974)

35. Order S.E., Hellman S., von Essen C.F. and M.M. Kligerman
IMPROVEMENT IN QUALITY OF SURVIVAL FOLLOWING WHOLE-BRAIN IRRADIATION FOR BRAIN METASTASIS
Radiology 91 : 149-153 (1968)

36. Paillas J.E. and W. Pellet
BRAIN METASTASES, Vol. 18. III,
Handbook of Clinical Neurology, eds.: P.J. Vinken, G.W. Bruyn, Elsevier. Amsterdam 1974

37. Paillas J.E. et J.P. Constans
LES TUMEURS METASTIQUES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL
Neurochirurgie (Paris) 20 Suppl. 2 (1974)

38. Penzholz H.
DIE METASTATISCHEN ERKRANKUNGEN DES ZENTRAL-NERVENSYSTEMS BEI BÖSARTIGEN TUMOREN
Acta neurochir. 16 (1968)

39. Pfister Chr.F.
ZUR DIAGNOSE, THERAPIE UND PROGNOSE CEREBRALER METASTASEN
Diss., Basel 1973

40. Posner J.B.
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF METASTASES TO THE BRAIN
Clinical Bulletin 4 : 47-52 (1974)

41. Posner J.B. and W.R. Shapiro
BRAIN TUMOR
Arch. neurol. 32 : 781-784 (1975)

42. Posner J.B. and N.L. Chernik
INTRACRANIAL METASTASES FROM SYSTEMIC CANCER
Adv. Neurol. 19 : 575-587 (1978)

43. Pouillart P., Hoang Thy Houng T., Brugerie E. and J. Lheritier
SEQUENTIAL ADMINISTRATION OF TWO ONCOSTATIC DRUGS: STUDY OF MODALITIES FOR PHARMACODYNAMIC POTENTIATIONS
Biomedicine 21 : 471-479 (1974)

44. Pouillart P., Mathé G., Palangie T., Lheritier J., Poisson M., Huguenin P., Gautier P., Morin P. and R. Parrot
TREATMENT OF MALIGNANT GLIOMAS AND BRAIN METASTASES IN ADULTS USING A COMBINATION OF ADRIAMYCINE, VM 26, AND CCNU
RESULTS OF A TYPE II TRIAL
Recent Results of Cancer Research 68 : 399-407 (1978)

45. Przuntek H., Berndt S.F., Dommasch D., Fuhrmeister U. und W. Grüninger
KLINISCHE UND PHARMAKOLOGISCHE ASPEKTE DER INTRATHEKALEN METHOTREXATTHERAPIE
Vhdl. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81 : 1686 (1975)

46. Richards P. and W. McKissock
INTRACRANIAL METASTASES
Brit. Med. (1963)

47. Rosenblum M.L., Reynolds A.F. JR., Smith K.A., Rumack B.H. and M.D. Walker
CHLOROETHYL-CYCLOHEXYL-NITROSOUREA (CCNU) IN THE TREATMENT OF MALIGNANT BRAIN TUMORS
J. neurosurg. 39 : 306-314 (1973)

48. Ruderman N.B. and T.C. Hall
USE OF GLUCOCORTICOIDS IN THE PALLIATIVE TREATMENT OF METASTATIC BRAIN TUMORS
Cancer 18 : 298-306 (1965)

49. Sauer R. und R. Hünig
DIE STRAHLENTHERAPIE VON HIRNMETASTASEN
Strahlentherapie 150 : 109-120 (1975)

50. Shapiro W.R., Ausman J.I. and D.P. Rall
STUDIES ON THE CHEMOTHERAPY OF EXPERIMENTAL BRAIN TUMORS: EVALUATION OF 1,3-BIS(2-CHLOROETHYL)-1-NITROSOUREA,CYCLOPHOSPHAMIDE,MITHRAMYCIN, AND METHOTREXATE
Cancer Research 30 : 2401-2413 (1970)

51. Shapiro W.R. and J.B. Posner
CORTICOSTEROID HORMONES - EFFECTS WITH EXPERIMENTAL BRAIN TUMORS
Arch. neurol. 30 : 217-221 (1974)

52. Simionescu M.D.
METASTATIC TUMORS OF THE BRAIN:
A FOLLOW - UP STUDY OF 195 PATIENTS WITH
NEUROSURGICAL CONSIDERATIONS
J. neurosurg. 17 : 361-372 (1960)

53. Simon G., Graul E.H. und H. Hundeshagen
TRACER - STUDIEN MIT RADIOAKTIV MARKIERTEM CYCLO-
PHOSPHAMID BEI HIRNTUMOREN
Acta neurochir. 13 : 441-456 (1965)

54. Sklansky B.D., Mann-Kaplan R.S., Reynolds A.F.,
Rosenblum M.L. and M.D. Walker
4'DEMETHYL-EPIPODOPHYLLOTOXIN-D-THENYLIDENE GLUCOSIDE
(PTG) IN THE TREATMENT OF MALIGNANT INTRACRANIAL
NEOPLASMS
Cancer 33 : 460-467 (1974)

55. Stilp T.J., Bucy P.C. and J.I. Brewer
CURE OF METASTATIC CHORIOCARCINOMA OF THE BRAIN
JAMA 221, 3 : 276-279 (1972)

56. Vieth R.G. and G.L. Odom
INTRACRANIAL METASTASES AND THEIR NEUROSURGICAL
TREATMENT
J. neurosurg. 23 : 375-382 (1965)

57. Walker M.D. and B.S. Hurwitz
BCNU (1,3 BIS(2-CHLOROETHYL)-1 NITROSOUREA:
NSC -- 409.962) IN THE TREATMENT OF MALIGNANT
BRAIN TUMORS
Cancer Chemoth. Rep. 4 : 263-273 (1970)

58. Walker M.D. and E.A. Gehan
AN EVALUATION OF 1,3-BIS(2-CHLOROETHYL)-1 NITROSOUREA (BCNU) AND IRRADIATION ALONE AND IN COMBINATION FOR THE TREATMENT OF MALIGNANT GLIOMA
Proc. Am. Ass. Canc. Res. 13 : 61 (1972)

59. Weiss H.D., Walker M.D. and P.H. Wiernik
NEUROTOXICITY OF COMMONLY USED ANTINEOPLASTIC AGENTS
N. Engl. J. Med. 291 : 75-81 (1974)

60. Wright R.L., Shaumba B. and J. Keller
THE EFFECT OF GLUCOCORTICOSTEROIDS ON GROWTH AND METABOLISM OF EXPERIMENTAL GLIAL TUMORS
J. neurosurg. 30 : 140-145 (1969)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv.-Doz.
Dr. D. Dommasch für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine freundliche Unterstützung recht herzlich danken.

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. P. Krauseneck aussprechen, der mir bei offenen Fragen stets hilfreich zur Seite stand.

Lebenslauf

28. 12. 1952	geboren in Oberstdorf/Allgäu Eltern: Franz und Maria Lipp Beruf des Vaters: kfm. Angestellter
1959 - 1963	Besuch der Volksschule Oberstdorf
1963 - 1972	Besuch des Gymnasiums Oberstdorf
Juni 1972	Abitur
WS 1972/73 - SS 1979	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Mai 1979	Approbation als Arzt
Juli 1979 - August 1980	Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Lindau/Bodensee
ab August 1980	Grundwehrdienst als Truppenarzt an der ABC- und Selbstschutzschule der Bundeswehr in Sonthofen/Allgäu

Franz Lipp

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80